METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE ALCOHOLS

Publication number: WO9938824

Publication date:

1999-08-05

Inventor:

1 11

ANTONS STEFAN (DE); SCHULZE TILLING ANDREAS

(DE); WOLTERS ERICH (DE)

Applicant:

BAYER AG (DE); ANTONS STEFAN (DE); SCHULZE

TILLING ANDREAS (DE); WOLTERS ERICH (DE)

Classification:

- international:

B01J23/46; B01J23/656; C07C29/149; B01J23/46;

B01J23/54; C07C29/00; (IPC1-7): C07C29/149

- european:

B01J23/46B; B01J23/656H; C07C29/149;

C07D315/00L5B

Application number: WO1999EP00234 19990116

Priority number(s): DE19981003893 19980131

Also published as:

图图图

EP1066232 (A1) US6355848 (B1) EP1066232 (A0)

DE19803893 (A1)

Cited documents:



EP0717023 US5536879 US5149680

Report a data error here

Abstract of WO9938824

The invention relates to a simple method for obtaining purer optically active alcohols with a higher enantiomeric purity, in higher yields, at lower temperatures and in short reaction times by reducing the optically active carboxylic acids with hydrogen in the presence of a catalyst containing in addition to ruthenium, at least one other metal or transition metal with an atomic number between 23 and 82.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE

INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/38824

C07C 29/149

A1

(43) Internationales
Veröffentlichungsdatum:

5. August 1999 (05.08.99)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/00234

(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Januar 1999 (16.01.99)

(30) Prioritätsdaten:

198 03 893.3

31. Januar 1998 (31.01.98)

DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): ANTONS, Stefan [DE/DE]; Schwalbenweg 3, D-51373 Leverkusen (DE). SCHULZE TILLING, Andreas [DE/DE]; Walter-Flex-Strasse 17, D-51373 Leverkusen (DE). WOLTERS, Erich [DE/DE]; Stenzelbergstrasse 11, D-50939 Köln (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-SELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING OPTICALLY ACTIVE ALCOHOLS

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON OPTISCH AKTIVEN ALKOHOLEN

(57) Abstract

The invention relates to a simple method for obtaining purer optically active alcohols with a higher enantiomeric purity, in higher yields, at lower temperatures and in short reaction times by reducing the optically active carboxylic acids with hydrogen in the presence of a catalyst containing in addition to ruthenium, at least one other metal or transition metal with an atomic number between 23 and 82.

(57) Zusammenfassung

Bei einem Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen erhält man diese auf einfache Weise, mit höherer Reinheit, höherem Enantiomerenüberschuß, in höheren Ausbeuten, bei niedrigeren Temperaturen und kürzeren Reaktionszeiten, wenn man die optisch aktiven Carbonsäuren in Gegenwart eines Katalysators, der neben Ruthenium mindestens ein weiteres Metall oder Übergangsmetall mit Ordnungszahlen im Bereich 23 bis 82 enthält, mit Wasserstoff reduziert.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar ·	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Turkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

5

10

15

20

25

30

Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen durch katalytische Reduktion der entsprechenden optisch aktiven Carbonsäuren mit Wasserstoff.

Es ist bereits bekannt, daß man optisch aktive Alkohole durch katalytische Hydrierung der entsprechenden Carbonsäuren an Ruthenium-Katalysatoren herstellen kann (siehe EP-A 717 023). Als geeignete Reaktionsbedingungen werden dort Temperaturen im Bereich von 50 bis 150°C und Drucke im Bereich von 5 bis 250 bar angegeben.

Bei der Herstellung von S-1,2-Propandiol (nach älterer Nomenklatur auch als L-1,2-Propandiol zu bezeichnen) wurden dabei Enantiomerenüberschüsse von über 97 % bei einer Ausbeute von maximal 88 % und bei einer Reaktionstemperatur von 80°C erzielt. Bei der entsprechenden Hydrierung von S-Äpfelsäure (nach älterer Nomenklatur auch als L-Äpfelsäure zu bezeichnen) wurden dabei S-1,2,4-Butantriol mit einer Reinheit von 97 % bei 80°C erhalten. Ein Wert für den Enantiomerenüberschuß wurde nicht angegeben.

Die Enantiomerenüberschüsse der auf diese Weise hergestellten Alkohole genügen noch nicht ganz den hohen Anforderungen für Wirkstoffzwischenprodukte. Zudem sind die erzielbaren chemischen Ausbeuten und die benötigten Reaktionszeiten noch nicht voll befriedigend.

Es besteht also noch immer Bedarf nach einem Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen aus den entsprechenden Carbonsäuren, bei dem die Kombination des erzielbaren Enantiomerenüberschusses, der erzielbaren chemischen Ausbeute und der benötigten Reaktionszeit insgesamt günstiger ist als bisher.

Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen aus optisch aktiven Carbonsäuren gefunden, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man optisch aktive Carbonsäuren in Gegenwart eines Katalysators, der neben Ruthenium mindestens ein weiteres Metall oder Übergangsmetall mit Ordnungszahlen im Bereich 23 bis 42 enthält, mit Wasserstoff reduziert.

In das erfindungsgemäße Verfahren kann man z.B. optisch aktive Carbonsäuren der Formel (I) einsetzen

$$R \begin{bmatrix} H \\ C \\ R' \end{bmatrix}_{n} - COOH$$
(I),

10

5

in der

m für 1, 2 oder 3,

n für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 und

R' für einen einbindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C₁-C₁₂-Alkyl-, C₇-C₁₂-Aralkyl-, C₆-C₁₀-Aryl- und C₁-C₁₂-Alkoxyresten ausgewählten Rest oder für Hydroxy oder Halogen stehen und

20

25

im Falle m = 1

R für einen einbindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C₁-C₁₂-Alkyl-, C₇-C₁₂-Aralkyl-, C₆-C₁₀-Aryl- und C₁-C₁₂-Alkoxyrest ausgewählten Rest oder für einen Halogen- oder Hydroxyrest steht, der von R' verschieden ist,

im Falle m = 2

R nicht vorhanden ist oder für einen zweibindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C₁-C₁₂-Alkyl- und C₇-C₁₂-Aralkylreste ausgewählten Rest steht, und

5

im Falle m = 3

R für einen dreibindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C₁-C₁₂-Alkyl- und C₇-C₁₂-Aralkylreste ausgewählten Rest steht und

10

optisch aktive Alkohole der Formel (II) erhalten

$$R = \begin{bmatrix} H \\ C \\ I \end{bmatrix} - (CH_2)_n - CH_2OH$$

$$M$$
(II),

in der

15

m, n, R' und R die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

In den Formeln (I) und (II) stehen vorzugsweise

- 20
- m für 1 oder 2,
- n für null, 1 oder 2 und
- R' für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, Hydroxy, Fluor,
 Chlor oder Brom und ist
 - R von R' verschieden und steht für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₄-Alkyl, Benzyl, Hydroxy, Fluor oder Chlor.

5

10

15

20

25

30

Weiterhin ist bevorzugt, daß einer der Reste R' und R für Hydroxy steht.

Wenn m für 2 oder 3 steht, also der Molekülteil -CH(R')-(CH₂)_n-COOH im Einsatzmaterial mehrfach vorhanden ist, so können diese Moleküle hinsichtlich der Bedeutung von n und R' gleich oder verschieden sein.

Soweit R' und R Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- und/oder Alkoxyreste sind, können diese gegebenenfalls substituiert sein, z.B. mit Halogen-, Hydroxy-, C₁-C₄-Alkoxy-, Thiol-, Amino- und/oder C₁-C₄-Alkylaminoresten. Vorzugsweise enthalten R' und/oder R weniger als vier derartige Substituenten. Es ist möglich, daß Reduktionen und/oder Spaltungsreaktionen auch an solchen Substituenten stattfinden.

Soweit R' und R Alkyl-, Aralkyl-, Aryl- oder Alkoxyreste sind, können diese in der Alkylkette und/oder im Arylteil gegebenenfalls Heteroatome enthalten, z.B. Sauerstoff-, Schwefel- und/oder Stickstoffatome. Vorzugsweise sind weniger als 3 solcher Heteroatome vorhanden.

Soweit R' und R Aralkyl- oder Arylreste sind, könnnen diese auch partiell oder vollständig hydriert sein.

Falls mehrere COOH-Gruppen in einer Verbindung der Formel (I) vorhanden sind, ist es möglich, daß im Anschluß an die Reduktion einer dieser COOH-Gruppen zur CH₂OH-Gruppen eine Lactonbildung mit einer verbleibenden COOH-Gruppe erfolgt.

Besonders bevorzugt setzt man in das erfindungsgemäße Verfahren optisch aktive Milchsäure, optisch aktive 2-Chlorpropionsäure, optisch aktive 4-Chlor-3-hydroxybuttersäure oder optisch aktive Äpfelsäure ein und erhält optisch aktives 1,2-Propandiol, optisch aktives 1,2,3,4-Butantetraol, optisch aktives

5

10

15

20

25

2-Chlorpropanol, optisch aktives 4-Chlor-1,3-butandiol bzw. optisch aktives 1,2,4-Butantriol.

Als Katalysatoren für das erfindungsgemäße Verfahren kommen z.B. bimetallische Ruthenium/Metall X-Katalysatoren und trimetallische Ruthenium/Metall X/-Metall Y-Katalysatoren in Frage, die alle als solche oder aufgebracht auf einem Trägermaterial zum Einsatz gelangen können und wobei X und Y jeweils für ein Metall mit einer Ordnungszahl im Bereich 23 bis 82 steht. Die Katalysatoren können Ruthenium und die Metalle X und gegebenenfalls die Metalle Y in verschiedener Form enthalten, beispielsweise in elementarer Form, in kolloidaler Form, in Form von Verbindungen des Rutheniums und der Metalle X oder des Rutheniums und der Metalle X und Y oder in Form einer intermetallischen Verbindung aus Ruthenium und dem Metall X und gegebenenfalls dem Metall Y. Wenn die Katalysatoren nicht aufgebracht auf einem Trägermaterial zum Einsatz gelangen, können sie beispielsweise in kolloidaler Form oder als feinteiliger Feststoff vorliegen. Beispiele für Katalysatoren sind fein verteilte Ruthenium/Rhenium-, Ruthenium/Osmium-, Ruthenium/Eisen-, Ruthenium/Cobalt-, Ruthenium/Rhodium-, Ruthenium/Palladium-, Ruthenium/Platin-, Ruthenium/Kupfer-, Ruthenium/Zink-, Ruthenium/Silber-, Ruthenium/Zinn-, Ruthenium/Germanium-, Ruthenium/Gallium-, Ruthenium/Blei-, Ruthenium/Rhenium/Kupfer-, Ruthenium/Rhenium/Silber- und Ruthenium/Rhenium/Zinn-Partikel z.B. in metallischer Form oder in Form ihrer Oxide, Hydroxide, Halogenide, Nitrate, Carboxylate oder Acetylacetonate.

Als Trägermaterial kommen beispielsweise Kohlen, Ruße, Graphite, Aluminium-oxide, Siliciumdioxide, Silikate, Zeolithe und Tonerden in Frage. Trägerkataly-satoren können beispielsweise 1 bis 50 Gew.-% Metall in elementarer Form oder in Form von Verbindungen enthalten.

Die einzusetzenden Katalysatoren können gegebenenfalls durch eine Behandlung mit Schwefelverbindungen, z.B. mit Thioether, modifiziert worden sein.

WO 99/38824

5

15

20

25

30

Bevorzugt sind Katalysatoren, die Ruthenium und Rhenium ohne Träger enthalten und eine hohe spezifische Oberfläche aufweisen, z.B. eine solche von 50 bis 150 m²/g. Derartige Katalysatoren kann man z.B. herstellen, indem man auf einem Rutheniumoxidhydrat mit hoher Oberfläche (z.B. 50 bis 300 m²/g) Rhenium aus einer Rheniumlösung durch Einwirkung von Wasserstoff reduktiv abscheidet. Dabei wird ein bimetallischer Katalysator mit hoher Oberfläche und innigem Kontakt der beiden Metalle erhalten. Grundsätzlich kann die Abscheidung eines zweiten Metalls bei der Katalysatorherstellung oder in situ bei der Hydrierreaktion erfolgen.

Bezogen auf 1 Mol eingesetzte optisch aktive Carbonsäure kann man als Katalysator z.B. 0,1 bis 30 g Metall oder Metallverbindungen oder 1 bis 100 g Trägerkatalysatoren, die Metall oder Metallverbindungen enthalten, einsetzen.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird im allgemeinen in Gegenwart eines Lösungsmittels für die optisch aktiven Carbonsäuren und optisch aktiven Alkohole-durchgeführt. Als Lösungsmittel kommen beispielsweise Wasser, mit Wasser mischbare organische Lösungsmittel und Gemische aus beiden in Frage. Als mit Wasser mischbare Lösungsmittel seien niedere Alkohole und mit Wasser mischbare Ether genannt. Bevorzugte Lösungsmittel sind Wasser und Gemische, die Wasser und niedrige Alkohole oder Tetrahydrofuran enthalten.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann man z.B. bei Temperaturen im Bereich 0 bis 150°C und Drucken im Bereich 5 bis 300 bar durchführen. Bevorzugt sind Temperaturen von 40 bis 130°C und Drucke von 50 bis 250 bar. Besonders bevorzugt werden Temperaturen von 30 bis 80°C und Drücke von 150 bis 250 bar.

Zur Aufarbeitung des Reaktionsgemisches kann man beispielsweise zunächst abkühlen, den Katalysator z.B. durch Filtration abtrennen, dann die Produktlösung z.B. mit Natronlauge neutralisieren, die vorhandenen leicht flüchtigen Bestandteile (i.a. Lösungsmittel und Reaktionswasser) durch Destillation, gegebenenfalls unter ver-

mindertem Druck, entfernen und den Rückstand im Vakuum fraktionieren. Den abgetrennten Katalysator kann man wiederverwenden, ebenso das Lösungsmittel.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann kontinuierlich, halbkontinuierlich oder diskontinuierlich durchgeführt werden. Als Reaktoren eignen sich z.B. Rührkessel und Rieselphasereaktoren. Vorteilhaft wird das Verfahren als Batch-Zulaufverfahren durchgeführt, wobei der Katalysator im Lösungsmittel vorgelegt wird und die Säure in der Menge zugepumpt wird, wie sie bei der Hydrierung verbraucht wird. Hierdurch läßt sich die Säurekonzentration im Reaktor auf einem niedrigen Niveau halten, was sich auf die Katalysatorstandzeit und die Ausbeute positiv auswirkt und die Korrosivität des Reaktionsmediums erniedrigt.

Wenn man nach dem erfindungsgemäßen Verfahren optisch aktive Äpfelsäure reduziert, so kann man das erhaltene Reaktionsgemisch direkt, d.h. ohne vorherige Abtrennung der Nebenprodukte, zum optisch aktiven 3-Hydroxytetrahydrofuran umsetzen, z.B. indem man zunächst abkühlt, den Katalysator abtrennt, die vorhandenen leicht flüchtigen Bestandteile durch Destillation, gegebenenfalls unter schwach vermindertem Druck, abtrennt, p-Toluolsulfonsäure hinzufügt und im Vakuum fraktioniert destilliert.

20

25

30

5

10

15

Bei der erfindungsgemäßen Reduktion von optisch aktiver Äpfelsäure erhält man i.a. neben optisch aktivem 1,2,4-Butantriol, optisch aktive 3,4-Dihydroxybuttersäure, die teilweise bereits unter Reaktionsbedingungen zum optisch aktiven 3-Hydroxybutyrolacton lactonisiert. Dies ist insbesondere dann der Fall, wenn man die Reaktion bei 50 bis 60 % des Wasserstoffsverbrauchs, der zur vollständigen Reduktion zum 1,2,4-Butantriol nötig wäre, abbricht, die leicht flüchtigen Bestandteile abtrennt, den Rückstand z.B. mit Natronlauge neutralisiert und das 1,2,4-Butantriol z.B. destillativ abtrennt. Nach Freisetzung der 3,4-Dihydroxybuttersäure und Lactonisierung zum optisch aktiven 3-Hydroxybutyrolacton durch Zusatz von Säure, z.B. Trifluoressigsäure (siehe Chem. Lett. (1984), 1389), kann man das optisch aktive 3-Hydroxybutyrolacton destillativ abtrennen.

WO 99/38824 PCT/EP99/00234

-8-

Überraschend haben erfindungsgemäß zu verwendende Katalysatoren, insbesondere solche, die Ruthenium und Rhenium enthalten, eine wesentlich höhere Performance in der Hydrierung von optisch aktiven Carbonsäuren als ein monometallischer Ruthenium-Katalysator. Mit dem erfindungsgemäßen Verfahren kann man auf einfache Weise auch in technischem Maßstab optisch aktive Alkohole mit höherer Reinheit, höherem Enantiomerenüberschuß, in höherer Ausbeute, bei niedrigeren Temperaturen und/oder mit kürzeren Reaktionszeiten herstellen, als mit den bekannten Hydrierverfahren. Insbesondere ist die Kombination von erzielbarem Enantiomerenüberschuß, erzielbarer chemischer Ausbeute und der benötigten Reaktionszeit insgesamt günstiger als beim Stand der Technik.

5

10

Beispiele

Beispiel 1

10

20

25

5 a) Katalysatorherstellung

In einen 0,7 l-Edelstahlautoklaven wurden in 100 ml Wasser 62,9 g RuO₂ wasserfeucht (enthaltend 7,61 Gew.-% Ru) und 6,3 g Re₂O₇ (enthaltend 76,9 Gew.-% Re) vorgelegt. Es wurde je 2 mal mit Stickstoff und danach mit Wasserstoff gespült, 100 bar Wasserstoff aufgedrückt und unter Rühren (800 UpM) auf 120°C erhitzt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde der Wasserstoffdruck auf 150 bar erhöht und diese Bedingungen 1 Stunde aufrecht erhalten. Es wurde ein Ru/Re-Katalysator mit einer spezifischen Oberfläche von 70 m²/g erhalten (bestimmt nach der BET-Methode).

b) Hydrierung von S-Äpfelsäure

Der Autoklav wurde auf 60°C abgekühlt, entspannt und 278 g einer 18,9 gew.-%igen wäßrigen S-Äpfelsäurelösung zugefügt. Anschließend wurde bei 60°C und 200 bar Wasserstoffdruck bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme (24 Stunden) gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Katalysator abfiltriert, das dann verbleibende Reaktionsgemisch mit Natronlauge neutralisiert und von der erhaltenen Rohlösung das Wasser abdestilliert. Es blieben 42,0 g einer farblosen viskosen Flüssigkeit, die bei einem Druck von 1 mbar destilliert wurde. Nach einem Vorlauf, der aus Butandiolen bestand, wurden 33,9 g 97,9 gew.-%iges S-1,2,4-Butantriol erhalten (Kp. 133°C/1 mbar, ee = 98,8 %). Dies entspricht einer Ausbeute von 79,8 % der Theorie, bezogen auf eingesetzte S-Äpfelsäure.

Beispiel 2

Reaktionsverlauf

Es wurde wie in Beispiel 1 verfahren und der Reaktionsverlauf durch Probenahme verfolgt. Die zeitliche Änderung der Zusammensetzung des Reaktionsgemisches ist in Tabelle 1 wiedergegeben. Hieraus ist insbesondere ersichtlich, nach welcher Reaktionszeit größere Mengen an S-3,4-Dihydroxybuttersäure und S-3-Hydroxybutyrolacton im Reaktionsgemisch vorhanden sind.

10 Tabelle 1

5

	Reaktionszeit [h]				
Anteile im Reaktionsgemisch [GC %]	4	10	16	20	24
S-Äpfelsäure	58	15	1	<1 -	<1
S-1,2,4-Butantriol	7,5	24,5	48,5	64,5	78
S-3,4-Dihydroxybuttersäure	22	37,5	30	18	3,5
S-3-Hydroxybutyrolacton	7	15	14	11,5	9

Beispiel 3

15

20

a) Katalysatorherstellung

In einem 3 l-Edelstahlautoklaven wurden in 400 ml Wasser 234,6 g RuO₂ wasserfeucht (enthaltend 8,2 Gew.-% Ru) und 25,2 g Re₂O₇ (enthaltend 76,9 Gew.-% Re) vorgelegt. Es wurde je 2 mal mit Stickstoff und Wasserstoff gespült, 100 bar Wasserstoff aufgedrückt und unter Rühren (800 UpM) auf 120°C geheizt. Nach Erreichen dieser Temperatur wurde der Wasserstoffdruck auf 150 bar erhöht und diese Bedingungen 1 Stunde aufrecht erhalten.

b) Hydrierung von S-Äpfelsäure im batch-Zulaufverfahren

Der Autoklav wurde auf 70°C abgekühlt und der Wasserstoffdruck auf 200 bar erhöht. Anschließend wurden im Verlauf von 9,5 Stunden 1 112 g einer 18,9 gew.-%igen wäßrigen S-Äpfelsäurelösung zugefügt und bis zum Ende der Wasserstoffaufnahme gerührt (5 Stunden). Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurden die flüssigen Anteile des Autoklaveninhalts über ein Steigrohr mit Fritte entnommen. Der Katalysator blieb für weitere Hydrierungen im Autoklaven zurück (siehe Beispiele 4 bis 6). Von der erhaltenen Rohlösung wurde das Wasser abdestilliert. Es blieben 154,1 g einer farblosen viskosen Flüssigkeit, die bei einem Druck von 1 mbar destilliert wurde. Nach einem Vorlauf, der aus Butandiolen bestand, wurden 135,8 g 98,9 gew.-%iges S-1,2,4-Butantriol erhalten (Kp. 133°C/1 mbar, ee = 98,1 %). Dies entspricht einer Ausbeute von 80,7 % der Theorie, bezogen auf eingesetzte S-Äpfelsäure.

15

10

5

Beispiele 4 bis 6

Wiederholte Katalysatorverwendung

Beispiel 3 b) wurde mit dem jeweils zurückgewonnenen Katalysator 3 mal wiederholt. Einzelheiten siehe Tabelle 2.

Tabelle 2

	Anzahl der Rückführungen	Ausbeute *)	ee-Wert
Beispiel 4	1	78,2 %	99,1 %
Beispiel 5	2	81,4 %	98,9 %
Beispiel 6	3	77,5 %	99,1 %

25

^{*) %} der Theorie, bezogen auf eingesetzte S-Äpfelsäure

Beispiele 7 bis 10

Vergleichsbeispiele

Es wurde wie in Beispiel 3 verfahren, jedoch wurde bei der Katalysatorherstellung kein Re₂O₇ verwendet. Es wurde bei verschiedenen Temperaturen gearbeitet. Einzelheiten siehe Tabelle 3.

Tabelle 3

10

	Temperatur	Reaktionszeit [Stunden]	Ausbeute [% d.Th.]	ee-Wert
Beispiel 7	60°C	24	kei	n Umsatz
Beispiel 8	80°C	24	19,9 %	9,9 %
Beispiel 9	100°C	19	68,2 %	78,4 %
Beispiel 10	120°C	25	45,3 %	0,1 %

Beispiele 11 und 12

Es wurde verfahren wie in Beispiel 1, jedoch wurde statt Re₂O₇ einmal eine entsprechende Menge einer sauren Zinn(II)-chloridlösung und einmal eine entsprechende Menge Eisen(II)-oxalat eingesetzt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

Tabelle 4

20

15

	Katalysator	Reaktionszeit [Stunden]	Ausbeute [% der Theorie]	ee-Wert
Beispiel 11	Ru/Sn	30	88,4	93,4 %
Beispiel 12	Ru/Fe	24	62,9	94,3 %

5

Patentansprüche

- 1. Verfahren zur Herstellung von optisch aktiven Alkoholen aus optisch aktiven Carbonsäuren, dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive Carbonsäuren in Gegenwart eines Katalysators, der neben Ruthenium mindestens ein weiteres Metall oder Übergangsmetall mit Ordnungszahlen im Bereich 23 bis 82 enthält, mit Wasserstoff reduziert.
- 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man als optisch aktive Carbonsäuren solche der Formel (I) einsetzt

$$R \begin{bmatrix} H \\ C \\ I \\ R' \end{bmatrix}_{n} - COOH$$
(I)

in der

- 15 m für 1, 2 oder 3,
 - n für null oder eine ganze Zahl von 1 bis 5 und
- R' für einen einbindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C₁-C₁₂-Alkyl-, C₇-C₁₂-Aralkyl-, C₆-C₁₀-Aryl- und C₁-C₁₂-Alkoxyresten ausgewählten Rest oder für Hydroxy oder Halogen stehen und

im Falle m = 1

25

R für einen einbindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C1-C12-Alkyl-, C7-C12-Aralkyl-, C6-C10-Aryl- und C1-C12-

Alkoxyrest ausgewählten Rest oder für einen Halogen- oder Hydroxyrest steht, der von R' verschieden ist,

im Falle m = 2

5

R nicht vorhanden ist oder für einen zweibindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C₁-C₁₂-Alkyl- und C₇-C₁₂-Aralkyl- reste ausgewählten Rest steht, und

im Falle m = 3

R für einen dreibindigen, aus der Gruppe der geradkettigen und verzweigten C₁-C₁₂-Alkyl- und C₇-C₁₂-Aralkylreste ausgewählten Rest steht und

15

optisch aktive Alkohole der Formel (II) erhält

$$R = \begin{bmatrix} H \\ C \\ I \\ R' \end{bmatrix} - CH_2OH$$
(II)

in der

20

m, n, R' und R die bei Formel (I) angegebene Bedeutung haben.

Verfahren nach Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive Milchsäure, optische aktive Weinsäure, optisch aktive 2-Chlorpropionsäure, optisch aktive 4-Chlor-3-hydroxybuttersäure oder optisch aktive Äpfelsäure einsetzt.

4. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man als Katalysatoren bimetallische Ruthenium/Metall X-Katalysatoren oder trimetallische Ruthenium/Metall X/Metall Y-Katalysatoren einsetzt, wobei X und Y jeweils für ein Metall mit einer Ordnungszahl im Bereich von 23 bis 82 steht.

5.

5. Verfahren nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß in den Katalysatoren Ruthenium und die Metalle X und, soweit vorhanden, Y in elementarer Form, in kolloidaler Form, in Form von Verbindungen des Rutheniums und der Metalle X oder des Rutheniums und, falls vorhanden, der Metalle X und Y oder in Form einer intermetallischen Verbindung von Ruthenium und dem Metall X und, falls vorhanden, dem Metall Y vorliegt.

10

6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Katalysatoren Ruthenium und Rhenium ohne Träger enthalten und eine spezifische Oberfläche von 50 bis 150 m²/g aufweisen.

15

7. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man bezogen auf 1 Mol eingesetzte optisch aktive Carbonsäure 0,1 bis 30 g Metall oder Metallverbindungen oder 1 bis 100 g Trägerkatalysatoren, die Metall oder Metallverbindungen enthalten, einsetzt.

20

8. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man es bei Temperaturen im Bereich 0 bis 150°C und Drucken im Bereich 5 bis 300 bar durchführt.

25

30

9. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß man das nach der Reaktion vorliegende Reaktionsgemisch aufarbeitet, indem man es zunächst abkühlt, den Katalysator abtrennt, die Produktlösung neutralisiert, die vorhandenen, leicht flüchtigen Bestandteile abdestilliert und den Rückstand im Vakuum fraktioniert.

10. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man optisch aktive Äpfelsäure einsetzt und zur Herstellung eines Reaktionsgemischs, das neben optisch aktiven 1,2,4-Butantriol optisch aktive 3,4-Dihydroxybuttersäure und optische aktive 3-Hydroxybutyrolacton enthält, die Reaktion bei 50 bis 60 % des Wasserstoffsverbrauchs, der zur vollständigen Reduktion zum 1,2,4-Butantriol nötig wäre abbricht, dann die leicht flüchtigen Bestandteile abtrennt, den Rückstand neutralisiert und das 1,2,4-Butantriol abtrennt und zur Abtrennung des optisch aktiven 3-Hydroxybutyrolactons nach Zusatz von Säure nochmals destilliert.

10

5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte onal Application No PCT/EP 99/00234

A. CLASSII IPC 6	FICATION OF SUBJECT MATTER C07C29/149		
A a sullang to	- leter - stiered Detect Classification (IDC) as to both national placeiffs	·	
	o International Patent Classification (IPC) or to both national classific SEARCHED	ation and IPC	
	cumentation searched (classification system followed by classificat	ion symbols)	
Documentat	tion searched other than minimum documentation to the extent that	such documents are included in the fields searched	
Electronic de	ata base consulted during the international search (name of data ba	ase and, where practical, search terms used)	
			·
C. DOCUME	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the re	elevant passages Relevant t	o claim No.
Α	EP 0 717 023 A (BAYER AG) 19 Jun cited in the application	e 1996	
Α	US 5 536 879 A (ANTONS STEFAN E 16 July 1996	T AL)	
Α	US 5 149 680 A (KITSON MELANIE 22 September 1992	ET AL)	
Furti	her documents are listed in the continuation of box C.	Patent family members are listed in annex.	
"A" docume conside "E" earlier of filing de "L" docume which citation "O" docume other response of the conse	ent defining the general state of the art which is not dered to be of particular relevance document but published on or after the international date and which may throw doubts on priority claim(s) or is cited to establish the publication date of another in or other special reason (as specified) ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or means ent published prior to the international filing date but han the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application busined to understand the principle or theory underlying the invention. "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken a "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skill in the art. "8" document member of the same patent family	t e lone the
	actual completion of the international search 1 May 1999	Date of mailing of the international search report 09/06/1999	
Name and n	nailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Schwaller, J-M	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

Inte `onal Application No
PCT/EP 99/00234

Patent document cited in search repor	t	Publication date		Patent family member(s)	Publication date
EP 0717023	Α	19-06-1996	DE	4444109 A	13-06-1996
			DE	59505086 D	25-03-1999
			JP	8231447 A	10-09-1996
			US	5731479 A	24-03-1998
US 5536879	A	16-07-1996	DE	4428106 A	15-02-1996
			DE	59500099 D	06-03-1997
			EP	0696575 A	14-02-1996
			ES	2096497 T	01-03-1997
			JP	8059575 A	05-03-1996
US 5149680	A	22-09-1992	AT	63106 T	15-05-1991
			AT	128381 T	15-10-1995
			AU	602208 B	04-10-1990
			AU	1497888 A	02-11-1988
			CN	1030072 A,B	04-01-1989
			CN	1055360 A,B	16-10-1991
			CN	1059296 A,B	11-03-1992
			DE	3854529 D	02-11-1995
			DE	38 54529 T	28-03-1996
			EP	0285420 A	05-10-1988
			EP	0417867 A	20-03-1991
			EP	0662343 A	12-07-1995
			WO	8807515 A	06-10-1988
			JP	1503459 T	22-11-1989
			JP	2749090 B	13-05-1998
			US	4985572 A	15-01-1991

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter onales Aktenzeichen PCT/EP 99/00234

a. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 6 C07C29/149					
مار علم المارة	Atauratan Bakamatan militakian (IBM) salas manin dan matanajan Mis				
	ternationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klas RCHIERTE GEBIETE	ssilikation und der IPK			
<u></u>	ter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbol C07C	ole)	·		
Recherchier	te aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, so	oweit diese unter die recherchlerten Gebiete	fallen		
Während de	er internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (N	lame der Datenbank und evtl. verwendete	Suchbegriffe)		
			•		
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN				
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angab	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.		
A	EP 0 717 023 A (BAYER AG) 19. Jur in der Anmeldung erwähnt	ni 1996			
Α	US 5 536 879 A (ANTONS STEFAN ET 16. Juli 1996	ΓAL)			
A	US 5 149 680 A (KITSON MELANIE E 22. September 1992	ET AL)			
		·			
	ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patentfamilie			
"A" Veröffer	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : ntlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, icht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach den oder dem Prioritätsdatum veröffentlich Anmeldung nicht kollidiert, sondern nu	t worden ist und mit der ir zum Verständnis des der		
"E" älteres i Anmei	Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen dedatum veröffentlicht worden ist	Erfindung zugrundellegenden Prinzipa Theorie angegeben ist "X" Varäffartlichung und beganden Onder	•		
schein andere	ntlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft eren zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden er die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie	"X" Veröffentlichung von besonderer Beder kann allein aufgrund dieser Veröffentli- erfinderischer Tätigkeit beruhend betra "Y" Veröffentlichung von besonderer Beder	chung nicht als neu oder auf		
ausgef	(ührt)	kann nicht als auf erfinderischer Tätigl werden, wenn die Veröffentlichung mit	Kelt berunend betrachtet		
eine B "P" Veröffer	ntlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, enutzung, eine Aussteltung oder andere Maßnahmen bezieht ntlichung, die vor dem Internationalen Anmeldedatum, aber nach eanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselber	Verbindung gebracht wird und naheliegend ist		
Datum des /	Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des Internationalen Re	cherchenberichts		
3:	1. Mai 1999	09/06/1999			
Name und P	ostanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter			
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo rd, Fax: (+31-70) 340-3016	Schwaller, J-M			
	Car. (TO 170) 370-3010	1			

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inter: nales Aktenzeichen
PCT/EP 99/00234

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 0717023 A	19-06-1996	DE 4444109 A	13-06-1996
		DE 59505086 D	25-03-1999
		JP 8231447 A	10-09-1996
		US 5731479 A	24-03-1998
US 5536879 A	16-07-1996	DE 4428106 A	15-02-1996
		DE 59500099 D	06-03-1997
		EP 0696575 A	14-02-1996
		ES 2096497 T	01-03-1997
		JP 8059575 A	05-03-1996
US 5149680 A	22-09-1992	AT 63106 T	15-05-1991
		AT 128381 T	15-10-1995
		AU 602208 B	04-10-1990
		AU 1497888 A	02-11-1988
		CN 1030072 A,B	04-01-1989
		CN 1055360 A,B	16-10-1991
		CN 1059296 A,B	11-03-1992
		DE 3854529 D	02-11-1995
		DE 3854529 T	28-03-1996
		EP 0285420 A	05-10-1988
		EP 0417867 A	20-03-1991
		EP 0662343 A	12-07-1995
		WO 8807515 A	06-10-1988
		JP 1503459 T	22-11-1989
		JP 2749090 B	13-05-1998
		US 4985572 A	15-01-1991